



PCT/FR 99 / 01715



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 26 JUL. 1999

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLESIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES 15 JUL 1998 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 98 09059 - DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 75 DATE DE DÉPÔT 15 JUL 1998		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET LAVOIX 2 Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09									
2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle <input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire <input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen <input type="checkbox"/> demande initiale <input type="checkbox"/> brevet d'invention Établissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		n° du pouvoir permanent BFT 98/0170 références du correspondant 53-20-14-20 téléphone n° <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n° date									
Titre de l'invention (200 caractères maximum) Composition thérapeutique à base d'isoflavonoïdes destinée à être utilisée dans le traitement des tumeurs par des agents cytotoxiques.											
3 DEMANDEUR (S) n° SIREN code APE-NAF Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination LABORATOIRE L. LAPON		Forme juridique									
Nationalité (s) Française Adresse (s) complète (s) 19, Avenue du Professeur Cadiot 94701 MAISONS ALFORT		Pays FR									
En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre <input type="checkbox"/>											
4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée											
5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission											
6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE <table border="1"> <thead> <tr> <th>pays d'origine</th> <th>numéro</th> <th>date de dépôt</th> <th>nature de la demande</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="height: 100px;"> </td> </tr> </tbody> </table>				pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande				
pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande								
7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date											
8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire) CABINET LAVOIX M. OBOLINSKY RA DE 1986		SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI									

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 96 53 04

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 09059

262017A09999

TITRE DE L'INVENTION : Composition thérapeutique à base d'isoflavonoïdes destinée à être utilisée dans le traitement des tumeurs par des agents cytotoxiques.

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

LABORATOIRE L. LAFON

19, Avenue du Professeur Cadiot 94701 MAISONS ALFORT FRANCE

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

Francis DARRO
Université de Bruxelles
Faculté de Médecine
Laboratoire d'Histologie - CP 620
Route de Lennik 808
1070 BRUXELLES - BELGIQUE

Robert KISS
Université de Bruxelles
Faculté de Médecine
Laboratoire d'Histologie - CP 620
Route de Lennik 808
1070 BRUXELLES - BELGIQUE

Armand FRYDMAN
c/o Laboratoire L. Lafon
19, Avenue du Professeur Cadiot
94701 MAISONS ALFORT FRANCE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

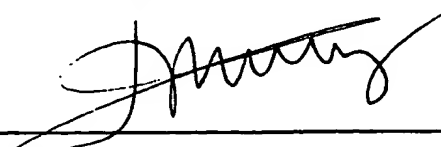
Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Paris, le 26 Janvier 1999

CABINET LAVOIX

M. MONCHENY n° 92.1179

H. ORLOVSKY n° 92.1180



La présente invention concerne l'utilisation de composés de type isoflavonoïde dans le traitement des cancers par des agents cytotoxiques.

Un cancer est un désordre des gènes somatiques au cours duquel des dysfonctionnements génétiques s'amplifient au fur et à mesure que le processus tumoral progresse de l'état de lésion précancéreuse à celui de transformation maligne, la tumeur cancéreuse devenant métastatique et souvent résistante aux médicaments cytotoxiques.

En dépit des efforts très importants conduits dans tous les pays développés, en particulier à travers des programmes de recherche expérimentale et clinique, la mortalité due aux différents cancers (tumeurs solides et néoplasies hématologiques) demeure inacceptablement élevée. Dans de nombreux pays, la mortalité par cancer est au second rang, juste après les maladies cardio-vasculaires.

En termes de cancers nouvellement diagnostiqués, la répartition entre tumeurs solides et néoplasies hématologiques (moëlle osseuse, sang, système lymphatique) montre que 9 cancers sur 10 sont des tumeurs solides. Au contraire de ce qui est observé en oncologie hématologique (succès thérapeutiques dans 40 à 90 % des cancers des cellules du sang), seul un petit nombre de tumeurs solides avancées ou disséminées répond aux seuls traitements chimiothérapeutiques. C'est en partie pour cette raison que la mortalité globale par cancer a cru aux U.S.A. entre 1973 et 1992.

Il n'est malheureusement pas sûr que cette tendance pourra s'inverser seulement par l'apparition, à côté de l'arsenal chimiothérapeutique établi, de nouveaux médicaments antitumoraux tels que les taxanes (paclitaxel et docetaxel) qui interfèrent avec la formation des microtubules (W.P. Mc Guire et al., Am. Intern. Med., 1989), les inhibiteurs de topoisomérases I dérivés de la camptothécine (topotecan et irinotecan), la vinorelbine (nouvel alcaloïde issu de la pervenche), la gemcitabine (nouvel antimétabolique cytotoxique), le raltitrexed (inhibiteur de la thymidylate synthétase) et la miltefosine (premier représentant de la famille des alkylphosphocholines). Ces traitements s'ajoutent, soit en première intention, soit en seconde intention, aux médicaments dont l'activité spécifique est maintenant bien reconnue comme la doxorubicine, le cisplatine, la vincristine, le méthotrexate, le 5-fluorouracile.

Un des plus difficiles problèmes actuels de la chimiothérapie anticancéreuse est dû au fait que de nombreuses populations de cellules malignes présentent une résistance importante aux substances cytotoxiques établies. Le plus souvent cette situation résulte de l'existence de gènes de multi-résistance ou de la fréquence de mutations génétiques chez certains types de tumeurs. Ainsi, le traitement des cancers

nécessite de nouvelles approches, complémentaires de celles actuellement mises en oeuvre, et destinées à mieux lutter contre l'extension et l'hétérogénéité de la charge tumorale et l'acquisition de la résistance "multi-drogues cytotoxiques".

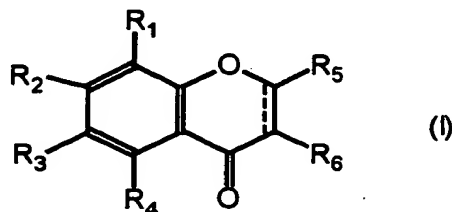
Parmi ces nouvelles approches, certaines sont déjà prometteuses. C'est le cas de l'induction de l'apoptose, l'inhibition de l'angiogénèse tumorale et des processus métastasiques sans parler de la thérapie génique ou de l'immunothérapie.

Les inventeurs se sont intéressés à une approche différente. L'objectif recherché était de rendre la population de cellules tumorales plus sensible aux traitements anticancéreux de référence afin d'atteindre un double bénéfice :

- 1) augmenter l'activité cytotoxique donc l'efficacité et
- 2) diminuer la fréquence et la sévérité de certains effets secondaires grâce à la réduction de posologie qui pourrait suivre l'induction de l'augmentation de l'efficacité anti-tumorale.

C'est cette stratégie qui est à l'origine de la découverte d'un mécanisme original provoqué par des substances - à faible pouvoir antitumoral ou même dépourvues de ce pouvoir - mais capables d'induire une augmentation très significative de l'activité cytotoxique de médicaments anticancéreux éprouvés. Ce mécanisme original relève de la possibilité pour ces substances, soit de stimuler le recrutement de cellules clonogènes au sein de la tumeur rendant celle-ci plus sensible au traitement conventionnel par des agents cytotoxiques, soit d'inhiber la prolifération de cellules clonogènes, contribuant ainsi à la régression de la tumeur.

La présente invention a ainsi pour objet l'utilisation dans le traitement des cancers avec au moins un antitumoral choisi parmi les agents cytotoxiques, d'un composé ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes, choisi parmi les isoflavonoïdes et les composés analogues de type chromone et notamment les composés de formule :



formule dans laquelle :

- R₁, R₂, R₃ et R₄ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCOR₇, R₇ étant un groupe alkyle en C₁-C₄, au moins l'un

des substituants R_1 , R_2 , R_3 ou R_4 étant autre que H et R_2 et R_3 pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

- R_5 est choisi parmi H, OH, un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe O-glycosyle, et un groupe cyclohexyle,

5 - R_6 est choisi parmi un groupe cyclohexyle, un groupe phényle et un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH et un groupe alkoxy en C_1-C_4 ,

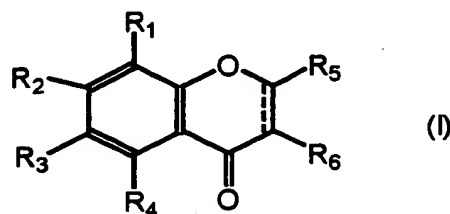
- et désigne soit une double liaison, soit une simple liaison.

Une classe préférée de composés de formule I sont ceux dans lesquels R_6 est choisi parmi le groupe phényle, 4-hydroxyphényle et les groupes 4-(alkoxy en C_1-C_4) phényle.

Les agents cytotoxiques peuvent être utilisés à leur dose habituelle et dans ce cas, leur efficacité est améliorée, ou à des doses plus faibles compte tenu de l'augmentation de leur efficacité antitumorale si l'objectif recherché est d'abord d'améliorer la tolérance du malade au traitement.

15 La présente invention a également pour objet une composition ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes en interférant sur la génération de cellules clonogènes, soit par stimulation de la prolifération et recrutement, soit par inhibition de la prolifération, comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un isoflavonoïde ou d'un composé analogue, et notamment d'un composé choisi parmi les

20 composés de formule :



formule dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe $-OCOR_7$, R_7 étant un groupe alkyle en C_1-C_4 , au moins l'un des substituants R_1 , R_2 , R_3 ou R_4 étant autre que H et R_2 et R_3 pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

- R_5 est choisi parmi H, OH, un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe O-glycosyle, et un groupe cyclohexyle,

30 - R_6 est choisi parmi un groupe cyclohexyle, un groupe phényle et un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH et un groupe alkoxy en C_1-C_4 ,

- et désigne soit une double liaison, soit une simple liaison.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un isoflavonoïde, en particulier d'un composé de formule I telle que définie ci-dessus, pour la fabrication d'un médicament destiné à interférer (par induction ou inhibition) avec la génération de
5 cellules clonogènes dans les tumeurs lors d'un traitement par au moins un agent cytotoxique.

Dans le traitement chimiothérapeutique des cancers par des agents cytotoxiques, les isoflavonoïdes et en particulier les composés de formule I peuvent être administrés au début des traitements chimiothérapeutiques soit en une fois, soit
10 plusieurs jours au début de ces traitements (par exemple pendant 5 à 7 jours) et, en fonction du protocole chimiothérapeutique, au début de chaque cycle de traitement (par exemple pendant 2 à 5 jours) au cours de chaque cure.

Les isoflavonoïdes et en particulier les composés de formule I sont avantageusement administrés par perfusion (généralement en 1 à 3 heures) à des
15 doses de 5 à 50 mg/kg/jour ou 200 à 2000 mg/m²/jour.

Afin d'obtenir un effet maximal sur la production de cellules clonogènes, les isoflavonoïdes doivent être administrés de telle manière que les concentrations tissulaires obtenues soient les plus élevées qu'il est possible d'envisager.

Pour les protocoles de traitement dans les phases aiguës des cures, la voie
20 intraveineuse est à privilégier en utilisant :

- des solutés de perfusion prêts à l'emploi (poches, flacons ...) destinés à être administrés tels quels par perfusion intraveineuse à l'aide d'une ligne de perfusion et selon le débit recommandé :

- des lyophilisats à remettre en solution pour la perfusion intraveineuse à l'aide
25 des solutés pharmaceutiques connus de l'homme de l'art ;

~~pour les traitements d'entretien, il est également possible d'envisager la voie~~
orale lorsque le traitement de la chimiothérapie privilégie l'administration de cytostatiques par voie orale. A cette fin, pourront être utilisés des lyocs (pour absorption *per-linguale*), des comprimés à libération instantanée ou retardée, les solutions orales,
30 les suspensions, les granulés, les gélules ...

Les composés de formule (I) sont pour leur majorité des composés d'origine naturelle ou sont des dérivés de composés d'origine naturelle. Comme exemples on peut citer :

- la génistéine,
- la biochanine A,

- la daidzéine,
- la formononétine,
- la 7-acétyl formononétine,
- la glycétéine,
- 5 - l'orobol ou 5,7,3',4'-tétrahydroxy-isoflavone,
- l'irizolone ou 6,7-méthylènedioxy 4'-hydroxy-isoflavone,
- l'irigenine ou 3',5,7-trihydroxy 4',5',6-méthoxy-isoflavone,
- la tectorigénine ou 4',5,7-trihydroxy-6-méthoxy isoflavone,
- la 2-hydroxy-8-méthoxy-2,3-dihydro isoflavone,
- 10 - la 4',7-dihydroxy-5-méthoxy isoflavone.

D'autres isoflavones utilisables sont décrits par Donnelly et al. dans Natural Product Reports, 1995, 321, ou peuvent être préparés par les méthodes décrites dans cet article.

Les agents cytotoxiques peuvent être choisis parmi :

- 15 i) des agents intercalants, notamment la doxorubicine (adriamycine), la daunorubicine, l'épirubicine, l'idarubicine, la zorubicine, l'aclarubicine, la pirarubicine, l'acridine, la mitoxanthrone, l'actinomycine D, l'acétate d'epitilinium ;
- ii) des agents alkylants choisis parmi les dérivés du platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine...) ,
- 20 iii) un composé choisi parmi les autres groupes d'agents alkylants :
 - cyclophosphamide, ifosfamide, chlormétrine, melphalan, chlorambucil, estramustine,
 - busulfan, mitomycine C,
 - nitrosourées : BCNU (carmustine), CCNU (lomustine), fotémustine,
 - 25 streptozotocine,
 - triazènes ou dérivés : procarbazine, dacarbazine,
 - pipobroman,
 - éthylène-imines : altretamine, triéthylène-thiophosphoramide,
- iv) un composé choisi parmi les autres groupes d'agents anti-métaboliques :
 - 30 - antifoliques : méthotrexate, raltitrexed,
 - antipyrimidiques : 5-fluorouracil (5-FU), cytarabine (Ara-C),
 - hydroxyurée
 - antipuriques : purinéthol, thioguanine, pentostatine, cladribine
 - inducteurs de la synthèse de nucléosides cytotoxiques : gemcitabine,
 - 35 v) un composé choisi parmi les autres groupes d'agents tubulo-affins :

- vinca-alcaloïdes désorganisant le fuseau mitotique : vincristine, vinblastine, vindésine, navelbine
- agents bloquant la dépolymérisation du fuseau mitotique : paclitaxel, docetaxel
- agents induisant des cassures de l'ADN par inhibition de la topoisomérase II :
 5 étoposide, téniposide
- inhibiteurs de la topoisomérase I induisant des coupures de l'ADN : topotécan, irinotécan,
- vi) un agent scindant, fragmentant l'ADN, telle la bléomycine,
- vii) un des composés suivants ; plicamycine, L asparaginase, mitoguazone,
 10 dacarbazine,
- viii) un stéroïde progestatif anticancéreux : médroxy-progestérone, mégestrol,
- ix) un stéroïde oestrogénique anticancéreux : diéthylstilbestrol ; fosfestrol tétrasodique,
- x) un anti-oestrogène : tamoxifène, droloxifène, raloxifène, amino-gluthétimide,
- 15 xi) un anti-androgène stéroïdien (ex cyprotérone) ou un anti-androgène non stéroïdien (flutamide, nilutamide).

En particulier, les composés de formule I peuvent être associés à tous les traitements par les agents cytotoxiques majeurs utilisés dans les polychimiothérapies des tumeurs solides tels :

- 20 - la doxorubicine
- les agents alkylants : oxazophorines (cyclophosphamide, ifosfamide, chlorambucil, melphalan)
- les nitrosourées
- la mitomycine C
- 25 - les anti-métabolites comme le méthotrexate, le 5-FU, l'Ara-C
- ~~- les agents interférant avec la tubuline : vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine, vindésine, navelbine), les taxoïdes (paclitaxel, docétaxel), les dérivés des-épipodophyllotoxines (étoposide, téniposide)~~
- la bléomycine
- 30 - les inhibiteurs de la topoisomérase I : topotécan, irinotécan.

De même, les composés de formule I peuvent être associés aux traitement par les agents cytotoxiques majeurs utilisés en oncohématologie pour le traitement des cancers du sang :

- 35 - maladie de Hodgkin : cyclophosphamide, mechloréthamine, chlorambucil, melphalan, ifosfamide, étoposide, doxorubicine, daunorubicine ;

- leucémies aiguës : méthotrexate, 6-mercaptopurine, cytarabine, vinblastine, vincristine, doxorubicine, daunorubicine, L-asparaginase ;
- lymphomes malins non hodgkiniens : mechloréthamine, chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide, méthotrexate, cytarabine, vinblastine, vincristine, étoposide, doxorubicine, daunorubicine, carmustine, lomustine, cisplatine ;
- leucémies lymphoïdes chroniques : méchlorétamine, chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide.

10 On donnera ci-après des résultats d'essais pharmacologiques mettant en évidence les effets obtenus avec une association selon la présente invention.

Dans ces essais, les agents cytotoxiques suivants ont été utilisés :

- cyclophosphamide,
- vincristine,
- 15 - étoposide.

La génistéine a été utilisée comme composé de formule I.

Les essais ont été réalisés sur le modèle de l'adénocarcinome mammaire murin MXT hormono-sensible (MXT-HS) greffé sur des souris B6D2F1/Jlco âgées de 4 à 6 semaines.

20

Traitement 1

La génistéine est administrée seule. La première injection du produit est réalisée au septième jour post-greffe (J7) pendant quatre semaines consécutives à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) et à la dose de 20
25 mg/kg.

Traitement 2

Le cyclophosphamide (CPA) est administré seul. La première injection du produit est réalisée au quatorzième jour post-greffe (J14) pendant trois semaines
30 consécutives à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) et à la dose de 10 mg/kg.

Traitement 3

La vincristine (VCR) est administrée seule. La première injection du produit est
35 réalisée au quatorzième jour post-greffe (J14) pendant trois semaines consécutives à

raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) et à la dose de 0,63 mg/kg.

5 Traitement 4

L'étoposide (ETO) est administré seul. La première injection du produit est réalisée au quatorzième jour post-greffe (J14) pendant trois semaines consécutives à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) et à la dose de 10 mg/kg.

10

Traitement 5

La génistéine est co-administrée avec le cyclophosphamide. Dans ce cas, la première injection de la génistéine est réalisée au septième jour post-greffe (J7) pendant quatre semaines consécutives à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) à la dose de 20 mg/kg et la première injection du cyclophosphamide est réalisée au quatorzième jour post-greffe (J14) pendant trois semaines consécutives à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) à la dose de 10 mg/kg.

20 Traitement 6

La génistéine est co-administrée avec la vincristine. Dans ce cas, la première injection de la génistéine est réalisée au septième jour post-greffe (J7) pendant quatre semaines consécutives à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) à la dose de 20 mg/kg et la première injection de la vincristine est réalisée au quatorzième jour post-greffe (J14) pendant trois semaines consécutives à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) à la dose de 0,63 mg/kg.

Traitement 7

30 La génistéine est co-administrée avec l'étoposide. Dans ce cas, la première injection de la génistéine est réalisée au septième jour post-greffe (J7) pendant quatre semaines consécutives à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) à la dose de 20 mg/kg et la première injection de l'étoposide est réalisée au quatorzième jour post-greffe (J14) pendant trois semaines consécutives à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) à la dose de 10 mg/kg.

35

La condition contrôle est représentée par un lot de 9 souris auxquelles est administré pendant 5 semaines consécutives et à raison de 5 administrations (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) par semaine un volume de 0,2 ml de sérum physiologique contenant le solvant utilisé pour dissoudre les différents produits utilisés.

Au cours de ces essais, ont été déterminés :

- le taux de survie des souris.

Ce taux de survie a été calculé sous forme d'un rapport T/C :

10

$$\begin{aligned}
 T = & \frac{\begin{array}{l} \text{(Nombre de jours} \\ \text{de survie de la souris} \\ \text{médiane du lot de} \\ \text{souris traitées)} \end{array}}{\begin{array}{l} \text{(Souris} \\ \text{médiane} \\ \text{traitée)} \end{array}} \frac{\begin{array}{l} \text{(Nombre de souris mortes} \\ \text{— dans les jours qui ont} \\ \text{précédé celui de la souris} \\ \text{médiane traitée)} \end{array}}{\begin{array}{l} \text{(Nombre de souris mortes le même jour que la} \\ \text{souris médiane traitée)} \end{array}} \\
 C = & \frac{\begin{array}{l} \text{(Nombre de jours} \\ \text{de survie de la souris} \\ \text{médiane du lot de} \\ \text{souris contrôle)} \end{array}}{\begin{array}{l} \text{(Souris} \\ \text{médiane} \\ \text{traitée)} \end{array}} \frac{\begin{array}{l} \text{(Nombre de souris mortes} \\ \text{— dans les jours qui ont} \\ \text{précédé celui de la souris} \\ \text{médiane traitée)} \end{array}}{\begin{array}{l} \text{(Nombre de souris mortes le même jour que la} \\ \text{souris médiane contrôle)} \end{array}}
 \end{aligned}$$

- la croissance tumorale en mesurant deux fois par semaine (lundi et vendredi) la surface des tumeurs MXT-HS greffées. Cette surface est calculée en effectuant le produit de la plus grande longueur "L" par la plus grande largeur "l", L et l étant perpendiculaires.

On donnera ci-après les résultats obtenus pour le temps de survie.

Traitement	T/C (exprimé en %)
1	100
2	107
3	105
4	116
5	131
6	135
7	131

Ces résultats montrent que la co-administration de la génistéine avec les
 5 cytotoxiques : cyclophosphamide, vincristine ou étoposide, augmente de manière
 significative le temps de survie moyen de la souris médiane des différents lots de souris
 ainsi traitées par rapport au temps de survie moyen de la souris médiane du lot des
 souris contrôles. De plus, cette augmentation du temps de survie moyen de la souris
 médiane des différents lots de souris traitées avec ces co-administrations est
 10 significativement plus long que celui obtenu avec les traitements impliquant la
 génistéine ou ces cytotoxiques utilisés seuls.

L'étude de la croissance tumorale a par ailleurs mis en évidence les résultats
 suivants :

- le traitement 1 (génistéine) n'induit aucune inhibition de la croissance des
 15 tumeurs MXT-HS ;
- les traitements 3 et 4 (vincristine et étoposide) induisent à partir de J25 une
 inhibition significative de la croissance des tumeurs MXT-HS ;
- le traitement 6 (génistéine et vincristine) induit une inhibition significative des
 tumeurs MXT-HS dès J14 ;
- 20 - le traitement 7 (génistéine et étoposide) induit une inhibition hautement
 significative des tumeurs MXT-HS à partir de J25.

On donnera ci-après des exemples de modalité d'utilisation des composés de
 formule I dans des protocoles de mono ou polychimiothérapie par des agents
 25 cytotoxiques.

A. Tumeurs solides

1°/ Cancers du poumon

1.1. non à petites cellules (stade avancé) :

- 5 - au protocole recommandé (T. Le Chevalier et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 360-367) sont ajoutées les perfusions intraveineuses de génistéine ou d'un autre isoflavonoïde :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂ , J ₂₉ , et J ₃₆
• navelbine	30 mg /m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂ , J ₂₉ , et J ₃₆
• cisplatine	120 mg/m ²	i.v.	J ₁ et J ₂₉

Cette cure est à répéter 8 fois.

10 1.2. à petites cellules (stade avancé) :

- au protocole recommandé CAV ou VAC (B.J. Roth et al., J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 282-291) sont ajoutées les perfusions d'isoflavonoïde :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁
• cyclophosphamide	1000 mg /m ² bolus	i.v.	J ₁
• doxorubicine	40 à 50 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• vincristine	1 à 1,4 mg/m ² bolus (max 2 mg)	i.v.	J ₁

Cette cure est à répéter 6 fois tous les 21 jours.

- au protocole recommandé Pt-E (B.J. Roth et al., J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 282-291) sont ajoutées les perfusions de genistéine

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ - J ₅
• cisplatine	20 mg mg /m ² /jour perfusion de 20 à 60 minutes	i.v.	J ₁ - J ₅
• étoposide	80 mg/m ² /jour perfusion de 60 minutes	i.v.	J ₁ - J ₅

5 chaque cycle est répété tous les 21 jours et la cure comprend 6 cycles.

1.3. cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique :

- monochimiothérapie :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ puis 1 semaine/repos
• gemcitabine	1000 mg/m ² /jour perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ puis 1 semaine/repos

la cure pouvant comporter la répétition de ce cycle de 4 semaines.

• association gemcitabine/cisplatine :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ - J ₅ , J ₈ - J ₁₅
• gemcitabine	1000 mg/m ² /jour perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅
• cisplatine	20 mg/m ² /jour perfusion de 20-60 minutes	i.v.	J ₁

la cure comportant la répétition de ce cycle tous les 21 jours.

2°/ Cancers du sein

- 5 - protocole CMF en traitement adjuvant du cancer du sein opérable (G. Bonnadonna et al., N. Engl. J. Med. ;1976 ; 294 : 405-410) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ à J ₁₄
• cyclophosphamide	100 mg /m ² /jour	orale	J ₁ à J ₁₄
• méthotrexate	40 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ et J ₈
• 5-FU	600 mg/m ²	i.v.	J ₁ et J ₈

chaque cycle est répété tous les 28 jours et la cure comporte 6 cycles.

- protocole AC (B. Fisher et al., J. Clin. Oncol. ; 1990 ; 8 : 1483 – 1496) en traitement adjuvant :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁
• doxorubicine	60 mg /m ² bolus	i.v.	J ₁
• cyclophosphamide	600 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁

chaque cycle est répété tous les 21 jours et la cure comporte 4 cycles.

- cancers du sein avec métastases :

- dans le protocole FAC (A.U. Buzdar et al., Cancer 1981 ; 47 : 2537 – 2542) et ses différentes adaptations, les perfusions d'isoflavonoïde sont ajoutées selon le schéma (non limitatif) suivant :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ et J ₈ – J ₁₂ ou J ₁ – J ₅
• 5-FU	500 mg /m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ et J ₈ ou J ₁ – J ₂
• doxorubicine	50 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ ou J ₁ et J ₂
• cyclophosphamide	500 mg/m ²	bolus i.v. ou orale	J ₁ J ₁

chaque cycle est répété toutes les 3 semaines jusqu'au diagnostic d'une nouvelle progression de la maladie.

- dans le protocole CAF (G. Falkson et al., Cancer 1985 ; 56 : 219 – 224) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₁₄
• cyclophosphamide	100 mg /m ² /jour	orale	J ₁ – J ₁₄
• doxorubicine	30 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ et J ₈
• 5-FU	500 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ et J ₈

chaque cycle est répété tous les 28 jours jusqu'au diagnostic d'une nouvelle progression de la maladie.

5

- dans le protocole CMF :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ et J ₈ – J ₁₂
• cyclophosphamide	600 mg /m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ et J ₈
• méthotrexate	40 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ et J ₈
• 5-FU	600 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ et J ₈

ce cycle est à répéter toutes les 3 à 5 semaines et la cure comporte 6 cycles.

- dans le protocole CMF-VP :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₈ – J ₁₂ J ₁₅ – J ₁₉ J ₂₂ – J ₂₆
• cyclophosphamide	2 à 2,5 mg /kg/jour	orale	chaque jour
• méthotrexate	25 à 50 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• 5-FU	300 à 500 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• vincristine	0,6 à 1,2 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• prednisone	30 mg/m ² /jour	orale	de J ₁ à J ₁₀

cette cure est à répéter toutes les 4 semaines.

- dans le protocole FEC :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ et J ₈ – J ₁₂
• 5-FU	600 mg /m ² /jour	i.v	J ₁ et J ₈
• épirubicine	50 mg/m ²	i.v.	J ₁
• cyclophosphamide	600 mg/m ²	i.v.	J ₁

cette cure est à répéter toutes les 3 semaines.

- dans le protocole MMC-VBC (C. Brambilla et al., Tumori, 1989 ; 75 : 141-144) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/kg/jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ –J ₅ et J ₁₅ –J ₁₉
• mitomycine C	10 mg /m ² bolus	i.v	J ₁
• vinblastine	50 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ et J ₁₅

cette cure est à répéter tous les 28 jours jusqu'au diagnostic de progression de la maladie.

5

- dans le protocole NFL (S.E. Jones et al., J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 1736 – 1739) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₅
• mitoxantrone	10 mg /m ² bolus	i.v	J ₁
• 5-FU	1000 mg /m ² en perfusion de 24 heures	i.v	J ₁ –J ₃
• leucovorine	100 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁

la cure comporte deux cycles espacés de 21 jours puis nécessite une évaluation.

Les perfusions d'isoflavonoïde peuvent également être associées au traitement des cancers du sein avec métastases lorsque un taxoïde est utilisé, par exemple:

10

- avec paclitaxel (F.A. Holmes et al., J. Natl Cancer Inst. 1991 ; 83 : 1797 – 1805) dans le traitement des formes avec métastases éventuellement

résistantes aux anthracyclines :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ - J ₅
• paclitaxel	175 mg /m ² en perfusion de 3 à 24 heures	i.v	J ₁

Ce cycle est répété tous les 21 jours jusqu'à ce qu'une nouvelle progression de la maladie soit diagnostiquée.

5

- avec docetaxel (C.A. Hudis et al., J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 : 58 –65), dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique, résistant ou en rechute après chimiothérapie cytoxique (ayant comporté une anthracycline) ou en rechute au cours d'un traitement adjuvant :

10

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ - J ₅
• docetaxel	100 mg /m ² ou 60-100 mg/m ² en perfusion de 1 heure (ou de 24 heures)	i.v	J ₁

Ce cycle est répété tous les 21 jours pour une cure de 2 cycles ou jusqu'à apparition d'une progression de la maladie.

15

- dans les protocoles d'intensification de dose, associant une transplantation de cellules médullaires autologues et de cellules-souches du sang périphérique, en consolidation du traitement de première intention, par exemple :

- protocole CPB (W.P. Peters et al., J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 132 – 1143), dans lequel la perfusion i.v. de cellules-souches a lieu les jours J₋₁, J₀ et J₁ :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₋₈ à J ₋₁
• cyclophosphamide	1875 mg /m ² en perfusion de 1 heure	i.v	J ₋₈ à J ₋₄
• cisplatine	55 mg/m ² /jour en perfusion continue de 24 heures	i.v.	J ₋₈ à J ₋₄
• carmustine (BCNU)	600 mg/m ² /jour en perfusion de 2 heures	i.v.	J ₋₃

- protocole CTCb (K. Antman et al., J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 102 – 110), dans lequel la perfusion i.v. de cellules-souches a lieu le jour J₀ :

5

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₋₇ à J ₋₁
• cyclophosphamide	1500 mg /m ² en perfusion continue de 24 heures (4 doses)	i.v	J ₋₇ à J ₋₃
• thiotepa	125 mg/m ² en perfusion continue de 24 heures(4 doses)	i.v.	J ₋₇ à J ₋₃
• carboplatine	200 mg/m ² en perfusion continue de 24 heures(4 doses)	i.v.	J ₋₇ à J ₋₃

- protocole CTM (L.E. Damon et al., J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 560–571 et I.C. Henderson et al., J. Cellular Biochem. 1994 (Suppl 18B) : 95) dans lequel la perfusion i.v. de cellules-souches hématopoïétiques a lieu le jour J₀ :

10

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₆ à J ₋₁
• cyclophosphamide	1500 mg /m ² /jour en perfusion de 1 heure	i.v	J ₆ à J ₃
• thiotepa	150 mg/m ² /jour en perfusion de 2 heures	i.v.	J ₆ à J ₃
• mitoxantrone	10 - 15 mg/m ² en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₆ à J ₃

3°/ Cancers gynécologiques

3.1 Cancer de l'ovaire :

- pour le traitement des carcinomes ovariens, en particulier métastatiques :

5 I) protocole PAC (G. A. Omura et al. J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 457 – 465) : les perfusions d'isoflavonoïdes sont administrées selon le schéma suivant :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cisplatine	50 mg /m ² (ou 40 – 90 mg/m ²) perfusion de 1 à 2 heures	i.v.	J ₁
• doxorubicine	50 mg/m ² bolus (ou 30 à 50 mg/m ²)	i.v.	J ₁
• cyclophosphamide	1000 mg/m ² perfusion de 1 à 2 heures (ou 200 à 600 mg/m ²)	i.v.	J ₁

ce cycle est répété tous les 21 à 28 jours et la cure comporte 8 cycles.

II) protocole altretamine, d'après A. Marietta et al. (Gynecol. Oncol. 1990 ; 36:

93 -96) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₈ – J ₁₂
• altretamine	200 mg /m ² /jour divisés en 4 doses	orale	J ₁ – J ₁₅

la cure comportant deux cycles, espacés de 28 jours.

5

ii) protocole paclitaxel : les isoflavonoïdes peuvent être ajoutés au protocole de paclitaxel tel qu'il a été décrit par W.P. Mc Guire et al. (Ann. Intern. Med. 1989 ; 111 : 273 – 279) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
• paclitaxel	135 mg /m ² perfusion de 3 heures ou de 24 heures	i.v.	J ₁

la cure comportant deux de ces cycles, espacés de 28 jours (avec évaluation à l'issue).

10

- pour le traitement des carcinomes ovariens métastatiques et réfractaires, les isoflavonoïdes peuvent être ajoutés au protocole de seconde intention, à base de topotécan :

15

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• topotecan	1,5 mg /m ² /jour perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁ – J ₅

la cure comportant deux cycles, espacés de 21 jours (avec évaluation à l'issue)

d'après A.P. Kudelka et al. (J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 : 1552 – 1557).

3.2 Tumeurs trophoblastiques :

5

- chez les patientes à faible risque, les isoflavonoïdes pourront être associés au protocole décrit par H. Takamizawa et al. (Semin. Surg. Oncol. 1987 ; 3 : 36 – 44) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• methotrexate (MTX)	20 mg /jour	i.m.	J ₁ – J ₅
• dactinomycine (DACT)	0,5 mg /jour en bolus	i.v.	J ₁ – J ₅

(protocole MTX-DATC).

10

3.3 Cancers de l'utérus :

- les isoflavonoïdes peuvent également être associées au protocole CAV (ou VAC) selon le schéma ci-après :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
• cyclophosphamide	750 – 1200 mg/m ² en perfusion	i.v.	J ₁
• doxorubicine	45 – 50 mg/m ² en perfusion	i.v.	J ₁
• vincristine	1,4 mg/m ²	i.v.	J ₁

la cure comportant la répétition de ce cycle tous les 21 jours.

- dans le protocole FAP :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• fluorouracile (5-FU)	600 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈
• doxorubicine	30 mg/m ²	i.v.	J ₁
• cisplatine	75 mg/m ²	i.v.	J ₁

5

la cure comportant la répétition de ce cycle tous les 21 ou 28 jours.

4°/ Cancers du testicule et de la prostate

- les isoflavonoïdes peuvent également être associées aux protocoles du cancer des testicules :

protocole BEP :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• bléomycine	30 mg/m ² en perfusion	i.v.	J ₁
• étoposide	100 mg/m ² /jour en perfusion	i.v.	J ₁ – J ₅
• cisplatine	20 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ – J ₅

la cure comportant 3 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

5°/ Cancers de la vessie

- 5 - les isoflavonoïdes peuvent être associés au protocole CISCA2 (aussi appelé PAC) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cisplatine	50 mg/m ²	i.v.	J ₁
• cyclophosphamide	600 mg/m ² en perfusion	i.v.	J ₁
• doxorubicine	75 mg/m ² en perfusion	i.v.	J ₁

le cycle étant à répéter toutes les 3 semaines.

- dans le protocole MVAC (d'après CN Sternberg et I., J. Urol. 1988 ; 139 : 461 – 469) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ J ₁₅ – J ₁₈ J ₂₂ – J ₂₅
• méthotrexate	30 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₁₅ , J ₂₂
• vinblastine	3 mg/m ²	i.v.	J ₂ ou J ₂ , J ₁₅ , J ₂₂
• doxorubicine	30 mg/m ² bolus	i.v.	J ₂
• cisplatine	70-100 mg/m ² perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ ou J ₂

ce cycle étant répété toutes les 4 à 5 semaines, au minimum pour 2 cycles.

6°/ Carcinomes naso-pharyngés / Cancers de la tête et du cou

- Les isoflavonoïdes peuvent être valablement associées aux protocoles de polychimiothérapie utilisés dans le traitement de ces cancers :

5 6.1 Cancers naso-pharyngés.:

- protocole ABVD :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ J ₈ – J ₁₀ ou J ₁₅ – J ₁₇
• doxorubicine	30 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ et J ₈ ou J ₁₅
• bléomycine	10 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ et J ₈ ou J ₁₅
• vinblastine	6 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ et J ₈ ou J ₁₅
• dacarbazine	200 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ et J ₈ ou J ₁₅

la cure comportant 1 à 6 cycles répétés à raison de 1 cycle toutes les 4 semaines.

6.2 Cancers de la tête et du cou avec métastases :

- dans le protocole Pt-FU (ex : pour les cancers du pharynx) : d'après le DVAL Study Group (New Engl. J. M. 1991 ; 324 : 1685 – 1690) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₅
• cisplatine	100 mg/m ² perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁
• fluorouracile (5-FU)	1000 mg/m ² /jour perfusion continue	i.v.	J ₁ –J ₅

la cure comportant deux cycles, à raison de 1 cycle toutes les 3 semaines.

7°/ Sarcomes des tissus mous

- Les isoflavonoïdes peuvent être introduits dans un protocole tel que le protocole CYVADIC :

- d'après H.M. Pinedo et al. (Cancer 1984 ; 53 : 1825) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₅ J ₈ –J ₁₀ J ₁₅ –J ₁₇
• cyclophosphamide (Cy)	500 mg/m ² bolus	i.v.	J ₂
• vincristine (V)	1,5 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅
• doxorubicine (A)	50 mg/m ² bolus	i.v.	J ₂
• dacarbazine (DIC)	250 mg/m ² /jour perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₁ –J ₅

la cure comportant la répétition de ce cycle toutes les 4 semaines, d'abord pour 2 cycles.

8°/ Cancer de la prostate hormono-refractaire, avec métastases

- 5 - dans le protocole VBL-estramustine, d'après G.R. Hudis et al. (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 1754 : 1761) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ , J ₈ – J ₁₀ J ₁₅ – J ₁₇ , J ₂₂ – J ₂₄ J ₂₉ – J ₃₁ , J ₃₆ – J ₃₈
• vinblastine	4 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂ , J ₂₉ , J ₃₆
• estramustine	200 mg/m ² tid (600 mg/m ² /jour)	orale	chaque jour pendant 6 semaines

un cycle de traitement durant 6 semaines et étant suivi de 2 semaines d'intervalle libre.

10 **9°/ Cancers des cellules germinales**

1) pour les tumeurs de pronostic favorable :

- protocole Pt-E, d'après G.J. Bosl et al. (J. Clin. Oncol. 1988 ; 6 : 1231 – 1238) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cisplatine (Pt)	20 mg/m ² /jour perfusion de 20 à 60 minutes	i.v.	J ₁ – J ₅
• étoposide (E)	100 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅

la cure comportant 4 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 ou 28 jours.

II) pour les tumeurs avec métastases :

- protocole PEB, d'après S.D. Williams et al. (N. Eng. J. Med. 1987 ; 316 : 1435–1440) :

5

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₉ – J ₁₁ J ₁₆ – J ₁₈
• cisplatine (P)	20 mg/m ² /jour perfusion de 20 à 60 minutes	i.v.	J ₁ – J ₅
• étoposide (E)	100 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₂ , J ₉ , J ₁₆
• bléomycine (B)	30U (ou mg)/jour bolus	i.v.	J ₁ – J ₅

la cure comportant 4 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

10°/ Cancers du rein

10

- **carcinome rénal métastatique** : les isoflavonoïdes peuvent être introduits dans le protocole décrit par M. J. Wilkinson et al. (Cancer 1993 ; 71 : 3601–

3604) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₈ – J ₁₅
• floxuridine	0,075 mg/kg/jour perfusion continue	i.v.	J ₁ – J ₁₄

la cure comportant deux cycles espacés de 28 jours.

- **néphroblastome** : les isoflavonoïdes peuvent être introduits dans le protocole DAVE :

5

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ J ₈ – J ₁₀
• dactinomycine	0,6 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈
• doxorubicine	30 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈
• cyclophosphamide	200 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ , J ₈

à raison d'un cycle toutes les 3 à 4 semaines.

11°/ Cancers du tube digestif

10

11.1 Cancers de l'oesophage :

- les isoflavonoïdes peuvent être introduits dans le protocole FAP selon :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ J ₈ – J ₁₀
• 5-fluorouracile (5-FU)	600 mg/m ²	i.v.	J ₁ , J ₈
• doxorubicine	30 mg/m ²	i.v.	J ₁
• cisplatine	75 mg/m ²	i.v.	J ₁

ce cycle étant répété toutes les 3 à 4 semaines.

11.2 Cancers de l'estomac

5

- dans les carcinomes gastriques avancés et/ou avec métastases :
- protocole EAP (d'après P. Preusser et al. , J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 1310) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₀
• étoposide	120 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₃ , J ₄ , J ₅ ou J ₄ – J ₆
• doxorubicine	20 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ , J ₇
• cisplatine	40 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₂ , J ₈

à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

- protocole FAMtx : d'après J.A. Wils et al. (J. Clin. Oncol. 1991 ; 89 : 827):

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
• fluorouracile (5-FU) (F)	1500 mg/m ² bolus 1 heure après le méthotrexate	i.v.	J ₁
• doxorubicine (A)	30 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁₅
• méthotrexate (Mtx)	1500 mg/m ² perfusion de 30 minutes	i.v.	J ₁

la cure comportant d'abord deux cycles, espacés de 28 jours.

- chez certains malades, ce protocole ou sa variante (l'épirubicine remplaçant la doxorubicine) pourront être utilisés selon le schéma suivant :

5

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
• fluorouracile (5-FU)	1500 mg/m ²	i.v.	J ₁
• doxorubicine (A)	30 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ = FAMTx
<u>ou</u> • épirubicine (A)	60 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ = FEMTx
• méthotrexate (à perfuser avant le 5-FU)	1500 mg/m ²	i.v.	J ₁
• leucovorine	15 mg/m ² /jour	orale	J ₂ – J ₄

12°/ Cancers colo-rectaux

- les isoflavonoïdes peuvent être introduits dans le protocole de traitement adjuvant FU-Levamisole du cancer colo-rectal (d'après C.G. Moertel et al. , N. Eng. J. Med. 1990 ; 322 : 352) :

5

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₂₉ – J ₃₁
• 5-fluorouracile	450 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ - J ₅
• 5-fluorouracile	450 mg/m ² bolus	i.v.	J ₂₉
• lévamisole	50 mg tid	orale	3 jours/semaine une semaine sur deux

le traitement en bolus par le 5-FU étant répété chaque semaine après la phase d'induction J₁ – J₅, pendant 52 semaines ; celui par un isoflavonoïde étant répété sur le même rythme, le jour du bolus de 5-FU puis les 2 jours suivants.

10

- pour le traitement du cancer colo-rectal, refractaire au traitement par 5-fluorouracile (5-FU) et avec métastases :

- d'après M.L. Rothenberg et al. (J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 : 1128-1135) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ , J ₈ – J ₁₀ , J ₁₅ – J ₁₇ , J ₂₂ – J ₂₄
• irinotecan	125 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂

15

la cure comportant deux cycles, espacés de 42 jours.

13°/ Sarcomes de Kaposi

- les isoflavonoïdes peuvent être associés aux deux protocoles utilisant des antracyclines formulées en liposomes :

- 5 *i)* protocole décrit par P.S. Gill et al. (J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 996-1003) et C.A. Presant et al. (Lancet 1993 ; 341 : 1242-1243) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ et J ₁₅ – J ₁₇
• daunorubicine liposomale	20 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ , J ₁₅

la cure comportant deux cycles répétés à 28 jours d'intervalle avant d'évaluer les effets.

- 10 *ii)* protocole de M. Harrison et al. (J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 914-920) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
• doxorubicine liposomale	20 mg/m ² perfusion de 30 minutes	i.v.	J ₁

la cure comportant deux cycles répétés à 28 jours d'intervalle avant d'évaluer les effets.

15 **14°/ Mélanomes métastatiques**

- les isoflavonoïdes peuvent également être incorporés aux protocoles combinés de traitement des mélanomes malins métastatiques :

- protocole DTIC/TAM : d'après G. Cocconi et al. (N. Eng. J. Med. 1992 ; 327 : 516), la cure comprenant la répétition de 4 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 jours, selon le schéma ci-après :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• dacarbazine (DTIC)	250 mg/m ² /jour perfusion [15 à 30 min. si cathéter central] ou [30 min. si perfusion périphérique dans 250 ml]	i.v.	J ₁ – J ₅
• tamoxifen (TAM)	20 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₅

5 la cure comportant 4 cycles à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

15°/ Carcinome neuroendocrine

10 - les isoflavonoïdes peuvent être associées au protocole décrit par C.G. Moertel et al. (Cancer 1991 ; 68 : 227) :

- protocole Pt-E :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
• étoposide	130 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₃
• cisplatine	45 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₂ , J ₃

la cure comportant deux cycles répétés tous les 28 jours.

16°/ Cancer du pancréas

- adéno-carcinome pancréatique de stade avancé : les isoflavonoïdes peuvent être associés au traitement par gemcitabine, selon le protocole de M. Moore et al. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1995 ; 14 : 473) :

5

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ , J ₈ – J ₁₀ , J ₁₅ , J ₂₂ , J ₂₉ , J ₃₆ , J ₄₃ , J ₅₇
• gemcitabine	1000 mg/m ² perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂ , J ₂₉ , J ₃₆ , J ₄₃ , puis J ₅₇ puis une fois/semaine pendant 3 semaines puis 1 semaine repos et évaluation

B. Onco-hématologie

5 1°/ Leucémies aiguës de l'adulte

1.1. Leucémie lymphoblastique aigue :

1.1.1. Protocole de Linker

10 Les isoflavonoïdes peuvent être ajoutés aux protocoles de Linker – Chimiothérapie d'induction et chimiothérapie de consolidation . (voir C.A. Linker et al. Blood 1987 ; 69 : 1242-1248 et C.A. Linker et al. Blood 1991 ; 78 : 2814-2822) selon les schémas suivants :

1) chimiothérapie d'induction :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ , J ₁₅ – J ₁₉
• daunorubicine	50 mg/m ² bolus toutes les 24 heures (30 mg/m ² chez les patients de + de 50 ans)	i.v.	J ₁ , J ₂ , J ₃
• vincristine	2 mg bolus	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• prednisone	60 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₂₈
• L-asparaginase	6000 U/m ²	i.m.	J ₁₇ – J ₂₈

5

ii) chimiothérapie de consolidation (régime A) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂
• daunorubicine	50 mg/m ² bolus toutes les 24 heures	i.v.	J ₁ , J ₂
• vincristine	2 mg bolus	i.v.	J ₁ , J ₈
• prednisone	60 mg/m ² /jour divisés en 3 doses	orale	J ₁ – J ₁₄
• L-asparaginase	12000 U/m ²	i.m.	J ₂ , J ₄ , J ₇ , J ₉ et J ₁₄

la cure de consolidation A comprend 4 cycles consécutifs tels que celui décrit ci-dessus = Cycles 1, 3, 5 et 7.

iii) chimiothérapie de consolidation (régimes B et C) :

10

Les régimes décrits ci-dessous correspondent aux cycles de consolidation 2, 4, 6 et 8 (régime B) et 9 (régime C), décrits par C.A. Linker et al. :

régime B :	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂
• Ara-C	300 mg/m ² perfusion de 2 heures	i.v.	J ₁ , J ₄ , J ₈ , J ₁₁
• téniposide	165 mg/m ² perfusion de 2 heures (4 cycles)	i.v.	J ₁ , J ₄ , J ₈ , J ₁₁

régime C :	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• méthotrexate	690 mg/m ² perfusion continue de 42 heures	i.v.	J ₁ – J ₂
• leucovorin	15 mg/m ² toutes les 6 heures	orale	J ₂ – J ₅

5 1.1.2. Protocole de Hoelzer

Les produits revendiqués pourront être ajoutés aux cytotoxiques de ce protocole de polychimiothérapie (D. Hoelzer et al., Blood 1984 ; 64 : 38-47, D. Hoelzer et al. , Blood 1988 ; 71 : 123-131) selon le schéma suivant :

1) chimiothérapie d'induction / Phase 1 :

10

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ , J ₁₅ – J ₁₉
• daunorubicine	25 mg/m ²	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• vincristine	1,5 mg/m ² (maximum 2 mg)	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• prednisone	60 mg/m ²	orale	J ₁ – J ₂₈
• L-asparaginase	5000 U/m ² (maximum 2 mg)	i.m.	J ₁ – J ₁₄

II) chimiothérapie d'induction / Phase 2 :

La phase 2 de l'induction pourra être réalisée comme suit :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₂₉ – J ₃₃ , J ₃₆ – J ₄₀ , J ₄₃ – J ₄₇
• cyclophosphamide	650 mg/m ² (maximum 1000 mg)	i.v.	J ₂₉ , J ₄₃ , J ₅₇
• cytarabine	75 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₃₁ – J ₃₄ , J ₃₈ – J ₄₁ , J ₄₅ – J ₄₈ , J ₅₂ – J ₅₅
• mercaptopurine	60 mg/m ²	orale	J ₂₉ – J ₅₇
• methotrexate	10 mg/m ² /jour (maximum 15 mg)	i.v.	J ₃₁ , J ₃₈ , J ₄₅ J ₅₂

5

III) chimiothérapie de ré-induction / Phase 1 :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ , J ₁₅ – J ₁₉ , J ₂₂ – J ₂₆
• doxorubicine	25 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• dexaméthasone	10 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₂₈
• vincristine	1,5 mg/m ² /jour (maximum 2 mg)	orale	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ et J ₂₂

IV) chimiothérapie de ré-induction / Phase 2 :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₃₁ – J ₃₅ , J ₃₈ – J ₄₂
• cyclophosphamide	650 mg/m ² (maximum : 1000 mg)	i.v.	J ₂₉
• cytarabine	75 mg/m ²	i.v.	J ₃₁ – J ₃₄ , J ₃₈ – J ₄₁
• thioguanine	60 mg/m ²	orale	J ₂₉ – J ₄₂

5 1.2. Leucémies myéloïdes aiguës :

1.2.1. Traitement de l'adulte de tout âge

Les isoflavonoïdes peuvent être ajoutés, selon le schéma ci-dessous, au traitement incorporant la dose standard de cytarabine antérieurement décrit par R.O. Dilleman et al. (Blood, 1991 ; 78 : 2520-2526), Z.A. Arlin et al. (Leukemia 1990 ; 4 : 177-183) et P.H. Wiernik et al. (Blood 1992 ; 79 : 313-319) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₁₂
• cytarabine	100-200 mg/m ² /jour en perfusion continue	i.v.	J ₁ – J ₇
• daunorubicine	45 mg/m ² /jour en bolus (30 mg/m ² /jour si âge ≥ 60 ans)	i.v.	J ₁ – J ₃ , ou J ₈ – J ₁₀
ou • mitoxantrone ou	12 mg/m ² en bolus quotidien	i.v.	J ₁ – J ₃

• idarubicine	13 mg/m ² en bolus quotidien	i.v.	J ₁ – J ₃
---------------	--	------	---------------------------------

1.2.2. Traitement de l'adulte d'âge inférieur à 60 ans

i) chimiothérapie d'induction :

Ce cycle d'induction incorpore l'administration de cytarabine à forte dose selon le schéma suivant :

5

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₁₀
• Ara-C (cytarabine)	2000 mg/m ² /jour en perfusion de 2 heures, toutes les 12 heures	i.v.	J ₁ – J ₆
• daunorubicine	60 mg/m ² /jour en perfusion continue de 24 heures	i.v.	J ₄ – J ₆
ou • cytarabine	3000 mg/m ² /jour en perfusion de 1 heure, toutes les 12 heures	i.v.	J ₁ – J ₆
• daunorubicine	45 mg/m ² bolus toutes les 24 heures	i.v.	J ₇ – J ₉

(afin de réduire le risque de toxicité S.N.C., en cas d'insuffisance rénale, ajuster la posologie de cytarabine à la clairance de la créatinine)

d'après L.E. Damon et al. (Leukemia 1994 ; 8 : 535-541), G.L. Phillips et al. (Blood 1991 ; 77 : 1429-1435) et G. Smith et al. (J. Clin. Oncol. 1997 ; 15 : 833-839).

10

ii) chimiothérapie de consolidation :

Le cycle, décrit ci-après, sera répété 8 fois, à raison de 1 cycle toutes les 4 à 6 semaines (d'après R.J. Mayer et al., N. Engl J. Med. 1994 ; 331 : 896-903) :

15

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cytarabine	3000 mg/m ² en perfusion de 3 heures toutes les 12 heures (4 cycles)	i.v.	J ₁ , J ₃ , J ₅
puis • cytarabine	100 mg/m ² /jour toutes les 12 heures	s.c.	J ₁ – J ₅
• daunorubicine	45 mg/m ² bolus (4 cycles)	i.v.	J ₁

iii) chimiothérapie de consolidation (avec forte dose de cytarabine) :

Le cycle, décrit ci-après, devra être répété 2 fois et est adapté d'après G.L. Phillips et al. (Blood 1991 ; 77 : 1429-1435) ; S.N. Wolff et al. (J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 1260 –1267) ; R.J. Mayer et al. (N. Engl J. Med. 1994 ; 331 : 896-903) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₁₀
• cytarabine	3000 mg/m ² 1 heure toutes les 12 heures	i.v.	J ₁ – J ₆
• daunorubicine	30-45 mg/m ² /jour bolus 1 fois/jour	i.v.	J ₇ – J ₉

1.2.3. Traitement de l'adulte d'âge égal ou supérieur à 60 ans

Les substances revendiquées pourront être ajoutées aux protocoles de chimiothérapies de consolidation ci-après :

- i) selon R.O. Dillman et al. (Blood 1991 ; 78 ; 2520-2526), Z.A. Arlin et al. (Leukemia 1990 ; 4 : 177-183), P.H. Wiernik et al. (Blood 1992 ; 79 : 313-319) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₆
• cytarabine	100-200 mg/m ² perfusion continue de 24 heures	i.v.	J ₁ – J ₅
• daunorubicine	30-45 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ , J ₂
ou • mitoxantrone	12 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ , J ₂
ou • idarubicine	13 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ , J ₂

ii) selon R.J. Mayer et al. (N. Engl. J. Med. 194 ; 331 : 896-903) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₆
• cytarabine	100 mg/m ² perfusion continue de 24 heures (4 cycles)	i.v.	J ₁ – J ₅
puis • cytarabine	100 mg/m ² toutes les 12 heures	s.c.	J ₁ , J ₅
• daunorubicine	45 mg/m ² /jour bolus (4 cycles)	i.v.	J ₁

5

iii) selon C.A. Linker et al. (Blood 1993 ; 81 : 311-318), N. Chao et al. (Blood 1993 ; 81 : 319-323) et A.M. Yeager et al. (N. Eng. J. Med. 1986 ; 315 : 145-147) :

Ce protocole comprend une transplantation de moëlle osseuse autologue

(pratiquée le jour J₀) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₇ – J ₂
• busulfan	1 mg/kg qid (au total 16 doses)	orale	J ₇ à J ₄
• étoposide	60 mg/kg/jour perfusion de 10 heures	i.v.	J ₃

ou

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₉ – J ₁
• busulfan	1 mg/kg qid	orale	J ₉ à J ₆
• cyclophosphamide	50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₅ à J ₂

5

/v) en cas de transplantation de moëlle osseuse allogène HLA-compatible selon:

P.J. Tutscha et al. Blood 1987 ; 70 : 1382-1388,

F.R. Applebaum et al., Ann. Int. Med. 1984 ; 101 : 581-588 :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₇ – J ₁
• busulfan	1 mg/kg qid (au total 16 doses)	orale	J ₇ à J ₄
• cyclophosphamide	60 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₃ à J ₂

2°/ Leucémies chroniques de l'adulte

2.1 Leucémie myéloïde chronique

En phase myéloblastique, les isoflavonoïdes peuvent être ajoutés au traitement HU-Mith, décrit par C.A. Koller et al. (N. Engl. J. med. 1986 ; 315 : 1433-1438) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₈ – J ₁₂ J ₁₅ – J ₁₉ J ₂₂ – J ₂₆
• hydroxyurée	500 mg/jour	orale	tous les jours
• mithramycine	25µg/kg/jour perfusion de 2-4 heures	i.v.	quotidien pendant 3 semaines puis 3 fois/semaine

2.2 Leucémie lymphocytaire chronique

2.2.1 Protocole FCG-CLL

Les isoflavonoïdes peuvent être ajoutés aux combinaisons "chlorambucil pulsé" telles que décrites par E. Kimby et al. (Leuk. Lymphoma 1991 ; 5 (Suppl.) 93-96) et par le FCGCLL (Blood 1990 ; 75 : 1422-1425) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ , J ₁₅ – J ₂₂
• chlorambucil	0,1 mg/kg/jour	orale	1 fois/jour
<u>ou</u> • chlorambucil	0,4 mg/kg/jour tous les 14 jours	orale	J ₁
<u>et</u> • prednisone	75 mg/jour	orale	J ₁ – J ₃

2.2.2 Protocole fludarabine-CdA

d'après H.G. Chun et al. (J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 175-188), M.J. Keating et al. (Blood 1989 ; 74 : 19-25 / J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 44-49) et A. Saven et al. (J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 570-574) :

5

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₈ (1 fois/mois pour 6 à 12 cycles)
• fludarabine	25-30 mg/m ² /jour perfusion de 30 minutes [toutes les 4 semaines pour 6 à 12 cycles]	i.v.	J ₁ –J ₅
ou • cladibrine	0,09 mg/kg/jour en perfusion continue [1 cycle tous les 28 à 35 jours pour 1 à 9 cycles (médiane : 4 cycles)]	i.v.	J ₁ –J ₇

3°/ Maladies lymphoprolifératives

10

3.1 Maladie de Hodgkin

Les isoflavonoïdes peuvent être incorporés aux protocoles de polychimiothérapie utilisés classiquement pour le traitement du lymphome de Hodgkin :

15

3.1.1 Protocole AVDB

d'après G. Bonnadonna et al. (Cancer Clin. Trials 1979 ; 2 : 217-226) et G.P. Canellos et al. (N. Engl. J. Med. 1993 ; 327 : 1478-1484) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ , J ₁₅ – J ₁₈
• doxorubicine (A)	25 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₁₅
• bléomycine (B)	10 U/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₁₅
• vinblastine (V)	6 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₁₅
• dacarbazine (D)	375 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₁₅

la cure comportant 6 à 8 cycles, à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

3.1.2 Protocole MOPP/ABVD

5

d'après G. Bonnadonna et al. (Ann. Intern. Med. 1986 ; 104 : 739-746) et G. P. Canellos et al. (N. Engl. J. Med. 1993 ; 327 : 1478-1484) :

Le protocole MOPP doit être alterné avec le protocole ABVD (cf. § 3.1.1) tous les 28 jours et la cure comporte 6 cycles :

Protocole MOPP :	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ , J ₈ – J ₁₁ et J ₁₄ – J ₁₇
• mechloréthamine (M)	6 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₈
• vincristine (O)	1,4 mg/m ² bolus (pas de maximum)	i.v.	J ₁ , J ₈
• procarbazine (P)	100 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₁₄
prednisone (P)	40 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₁₄

3.1.3 Protocole Stanford V

d'après N.L. Bartlett et al. (J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 1080-1088) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₈ – J ₁₂ J ₁₅ – J ₁₉ J ₂₂ – J ₂₆
• doxorubicine	25 mg/m ²	i.v.	J ₁ , J ₁₅
• vinblastine	6 mg/m ² bolus (4mg/m ² au cours du cycle 3 si âge ≥ 50 ans)	i.v.	J ₁ , J ₁₅
• mechlorethamine (M)	6 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• vincristine	1,4 mg/m ² bolus (dose max : 2 mg) [1 mg/m ² au cours du cycle 3 si âge ≥ 50 ans)	i.v.	J ₁ , J ₂₂
• bléomycine	5 U/m ²	i.v.	J ₈ , J ₂₂
• étoposide	60 mg/m ²	orale	J ₁₅ , J ₁₆
• prednisone	40 mg/m ² /jour	orale	1/fois semaine (semaines 1-9)

la cure comportant 3 cycles à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

3.1.4 Protocole EVA

d'après G.P. Canellos et al. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1991 ; 10 : 273) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• étoposide (E)	100 mg/m ² perfusion de 2 heures	orale	J ₁ , J ₂ , J ₃
• vinblastine (V)	6 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• doxorubicine (A)	50 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁

la cure comportant 6 cycles, à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

5

3.1.5 Protocole B-CAVe

d'après W.G. Harker et al. (Ann. Intern. Med. 1984 ; 101 : 440-446) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
• bléomycine (B)	5 U/m ² bolus	i.v.	J ₁
• lomustine (CCNU)	100 mg/m ²	orale	J ₁
• doxorubicine (A)	60 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• vinblastine (Ve)	5 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁

la cure comportant 8 cycles, à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

3.2. Lymphomes non hodgkiniens.

3.2.1. de bas grade de malignité

5

i)- protocole CVP

- d'après C.M. Bagley et al. (Ann. Intern. Med. 1972 ; 76 : 227 – 234) et C.S. Portlock et al. (Blood 1976 ; 47 : 747 – 756)

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cyclophosphamide (c)	300-400 mg/m ² /jour	orale	J ₁ , J ₅
• vincristine (V)	1.4 mg/ m ² bolus (max : 2 mg)	i.v.	J ₁
• prednisone (P)	100 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₅

10

Ce cycle est répété tous les 21 jours jusqu'à réponse maximale

ii)- protocole I-COPA

- d'après RV Smalley et al. (N. Eng. J. Med. 1992 ; 327 : 1336 – 1341)

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cyclophosphamide (C)	600 mg/m ² jour	i.v.	J ₁
• vincristine (O)	1.2 mg/m ² bolus (max : 2 mg)	i.v.	J ₁
• prednisone (P)	100 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ – J ₅
• doxorubicine (A)	50 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• interféron-alpha (I)	6 MU/m ²	i.m.	J ₂₂ – J ₂₆

La cure comprend 8 à 10 cycles, à raison d'un cycle tous les 28 jours.

iii)- protocole fludarabine-CdA

5

- d'après P. Solol-Celigny et al. (Blood 1994 ; 84 (Supp. 1) : 383a), H. Hoeschster et al. ; (Blood 1994 ; 84 (Suppl. 1) : 564a et A.C. Kay (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 371 – 377)

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₇
• fludarabine	25 mg/m ² /jour perfusion de 0.5 heure	i.v.	J ₁ – J ₅
<u>ou</u> • fludarabine	20 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ – J ₅
<u>et</u> cyclophosphamide	600 - 1000 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁
<u>ou</u> cladribine	0.1 mg/m ² /jour perfusion de 24 heures	i.v.	J ₁ – J ₇

Pour la fludarabine, chaque cycle est répété tous les 28 jours ; pour la

cladribine, chaque cycle est répété tous les 35 jours.

3.2.2. de grade de malignité intermédiaire

5

i)- protocole CHOP ou CNOP

- d'après EM McKelvey et al. (Cancer 1976 ; 38 : 1484 – 1493), J.O Armitage et al. (J. Clin. Oncol. 1984 ; 2 : 898 – 902) , S. Paulovsky et al. (Ann. Oncol. 1992 ; 3 : 205 – 209)

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cyclophosphamide (c)	750 mg/m ² jour	i.v.	J ₁
• doxorubicin (H)	50 mg/ m ² bolus	i.v.	J ₁
• vincristine (O)	1.4 mg/ m ² bolus (max : 2 mg)	i.v.	J ₁
• prednisone (P)	100 mg/m ² /jour (en 1 dose/jour)	orale	J ₁ – J ₅

pour le protocole CHOP

10

La mitoxantrone (N) peut être utilisée pour remplacer (protocole CNOP) la doxorubicine chez les patients de plus de 60 ans (dose : 12 mg/m² en bolus i.v. au jour J1 de chaque cycle).

15

La cure par le protocole CHOP ou CNOP comprend 6 à 8 cycles à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

ii)- protocole MACOP-B

- d'après P. Klimo et al. (Ann. Intern. Med. 1985 ; 102 : 596 – 602) et I.A. Cooper et al. (J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 769 – 778)

20

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ J ₁₅ – J ₂₂ , J ₂₉ – J ₃₃ J ₄₃ – J ₄₇ , J ₅₇ – J ₆₁ J ₇₁ – J ₇₅
• methotrexate (M)	100 mg/m ² bolus puis 300 mg/m ² perfusion de 4 heures	i.v.	J ₈ , J ₃₆ , J ₆₄
• leucovorin	15 mg qid	orale	J ₉ , J ₃₇ , J ₆₅
• doxorubicine (A)	50 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₁₅ , J ₂₉ , J ₄₃ J ₅₇ , J ₇₁
• cyclophosphamide (c)	350 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₅ , J ₂₉ J ₄₃ , J ₅₇ , J ₇₁
• vincristine (O)	1.4 mg/ m ² bolus (max : 2 mg)	i.v.	J ₈ , J ₂₂ , J ₃₆ J ₅₀ , J ₆₄ , J ₇₈
• prednisone (P)	75 mg/jour	orale	Chaque jour pendant 12 semaines
• bléomycine (B)	10 U/ m ² bolus	i.v.	J ₂₂ , J ₅₀ , J ₇₈

Ce protocole de traitement s'étale sur 12 semaines et correspond à 1 cycle.

iii)- protocole VACOP-B

d'après J.M. Connors et al. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1990

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ J ₁₅ – J ₂₂ , J ₂₉ – J ₃₄ J ₄₃ – J ₄₇ , J ₅₇ – J ₆₁ J ₇₁ – J ₇₅
• etoposide (V)	50 mg/m ²	i.v.	J ₁₅ , J ₄₃ J ₇₁
• etoposide	100 mg/m ²	orale	J ₁₆ , J ₁₇ , J ₄₄ , J ₄₅ J ₇₂ , J ₇₃
• doxorubicine (A)	50 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₁₅ , J ₂₉ , J ₄₃ J ₅₇ , J ₇₁
• cyclophosphamide (c)	350 mg/m ² jour bolus	i.v.	J ₈ , J ₂₂ , J ₃₆ J ₅₀ , J ₆₄ , J ₇₈
• vincristine (O)	1.2 mg/ m ² bolus	i.v.	J ₈ , J ₂₂ , J ₃₆ J ₅₀ , J ₆₄ , J ₇₈
• prednisone (P)	45 mg/m ² /jour	orale	1/jour pendant 1 semaine, puis 4/jour les 11 semaines suivantes

Chaque cycle durant 12 semaines.

iv)- protocole m-BACOD / M-BACOD

5

d'après M.A. Shipp et al. (Ann. Int. Med. 1986 ; 140 : 757 – 765) et A.T. Skarin et al. (J. Clin. Oncol. 1983 ; 1 : 91 – 98)

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ J ₁₅ – J ₁₉
• methotrexate (m) ou (M)	200 mg/m ² perfusion de 4 heures 3000 mg/m ² perfusion de 4 heures	i.v. i.v.	J ₈ , J ₁₅ ou J ₁₅
• leucovorin	10 mg/m ² qid (6 doses au total))	orale	J ₉ , J ₁₆ ou J ₁₆
• bléomycine (B)	4 U/m ² bolus	i.v	J ₁
• doxorubicine (A)	45 mg/m ² bolus	i.v	J ₁
• cyclophosphamide (C)	600 mg/m ² bolus	i.v	J ₁
• vincristine (O)	1.mg/ m ² bolus	i.v.	J ₁
• dexaméthasone (D)	6 mg/m ² /jour	orale	J ₃ – J ₅

La cure comportant 10 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

v)- protocole ProMACE/CytaBOM

5

- d'après D.L. Longo et al. (J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 25 – 38) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂
• cyclophosphamide (C)	650 mg/m ² perfusion de 0.5 heure	i.v	J ₁
• doxorubicine (A)	25 mg/m ² bolus	i.v	J ₁
• étoposide	120 mg/m ² perfusion de 1 heure	i.v	J ₁
• prednisone (P)	60 mg/jour	orale	J ₁ - J ₁₄
• cytarabine	300 mg/m ² bolus	i.v	J ₈
• bléomycine (B)	5 U/m ² bolus	i.v	J ₈
• vincristine (O)	1, 4 mg/ m ² bolus	i.v	J ₈
• methotrexate	120 mg/m ² bolus	i.v	J ₈
• leucovorin	25 mg/m ² qid (4 doses au total)	orale	J ₉

La cure comportant 6 à 8 cycles, à raison de 1 cycle tous les 14 jours.

3.2.3. de grade de malignité bas ou intermédiaire

5

i)- protocole de sauvetage ESHAP

- en cas de récurrence ou en cas d'échec du traitement de première ligne, d'après W.S. Velasquez et al. (J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 1169 – 1176)

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• etoposide (E)	40 mg/m ² perfusion de 2 heures	i.v	J ₁ – J ₄
• méthylprednisolone (S)	500 mg/jour perfusion de 15 minutes	i.v	J ₁ , J ₄
• cytarabine (HA)	2000 mg/m ² perfusion de 3 heures	i.v	J ₅
• cisplatine (P)	25 mg/ m ² /jour bolus perfusion continue de 24 heures	i.v.	J ₁ – J ₄

La cure comportant 6 cycles, à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

ii)- protocole de sauvetage MINE

- en cas de récurrence ou en cas d'échec du traitement de première ligne, d'après
F. Cabanillas et al. (Semin. Oncol. 1990 ; 17 (Suppl. 10) : 28 – 33)

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• ifosfamide (I)	1330 mg/ m ² perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₃
• mesna (M)	1330 mg/ m ² dans la perfusion de ifosfamide puis 266 mg/ m ² bolus 4 et 8 heures après chaque dose de ifosfamide	i.v.	J ₁ – J ₃
• mitoxantrone (M)	8 mg/ m ² perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₁
• étoposide (E)	65 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v	J ₁ – J ₃

Ce cycle étant à répéter tous les 21 jours.

3.3. Lymphomes non hodgkiniens : lymphome de Burkitt, lymphome à petites cellules, lymphome lymphoblastique.

5 3.3.1. Protocole de Magrath

- Les produits revendiqués pourront être associés aux protocoles de Magrath selon les schémas suivants :

i)- cycle 1

- d'après I.T. Magrath et al. (Blood 1984 ; 63 : 1102 – 1111)

10

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂
• cytarabine	30 mg/m ²	intra- thécale	J ₁ , J ₂ , J ₃ , J ₇
• cyclophosphamide	1200 mg/ m ² bolus	i.v.	J ₁
• methotrexate	12.5 mg/m ² (max : 12.5 mg)	Intra- thécale	J ₁₀
• methotrexate	300 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure puis 60 mg/m ² /h perfusion de 41 heures	i.v	J ₁₀ – J ₁₁
• leucovorin	15 mg/m ² bolus qid (8 doses successives)	i.v	A commencer 42 heures après le début de l'administration de méthotrexate

ii)- cycles 2 à 15

- d'après I.T. Magrath et al. (1984) également

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ J ₁₀ – J ₁₁
• cytarabine	45 mg/m ²	Intra- thécale	J ₁ , J ₂ (cycles 2 et 3) J ₁ (cycles 4 et 6)
• Cyclophosphamide (C)	1200 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• doxorubicine	40 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• vincristine	1.4 mg/m ² bolus (max : 2 mg)	i.v.	J ₁
• méthotrexate	12.5 mg/m ² (max : 12.5 mg)	Intra- thécale	J ₃ , J ₁₀ (cycles 2 et 3) J ₁₀ (cycles 4, 5, 6)
• méthotrexate	300 mg/m ² perfusion de 1 heure puis 60 mg/m ² perfusion continue de 41 heures	i.v.	J ₁₀ , J ₁₁ (cycles 2 et 6) J ₁₄ , J ₁₅ (cycles 7 – 15)
• leucovorin	15 mg/m ² bolus qid (8 doses consécutives)	i.v.	Commencer à la 42 ^e heure du traitement par méthotrexate

la cure comportant 14 cycles, à raison d'un cycle tous les 28 jours.

3.4 Macroglobulinémie de Waldenström

5 3.4.1 Protocole CVP

d'après le protocole CVP décrit par M.A. Dimopoulos et al. (Blood 1994 ; 83 : 1452-1459) et C.S. Portlock et al. (Blood 1976 ; 47 : 747-756) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cyclophosphamide (C)	300-400 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₅
• vincristine (V)	1,4 mg/m ² /jour bolus (max : 2 mg)	i.v.	J ₁
• prednisone (P)	100 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₅

la cure étant à poursuivre indéfiniment (1 cycle tous les 21 jours).

3.4.2 Protocole Fludarabine-CdA

5

d'après H.M. Kantarjian et al. (Blood 1990 ; 75 : 1928-1931) et M.A. Dinopoulous et al. (Ann. Intern. Med. 1993 ; 118 : 195-198) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• fludarabine	25-30 mg/m ² perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁ – J ₅

ou

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₇
• cladribine (CdA)	0,09 mg/m ² /jour perfusion continue	i.v.	J ₁ – J ₇

la cure comportant 6 à 12 cycles espacés de 28 jours dans le cas de la fludarabine et 2 cycles espacés de 28 jours également dans le cas de la

cladribine.

3.5 Myélome multiple

3.5.1 Protocole MP

5

d'après R. Alexanian et al. (JAMA 1969 ; 208 : 1680-1685), A. Belch et al. (Br. J. Cancer 1988 ; 57 : 94-99) et F. Mandelli et al. (N. Engl. J. med. 1990 ; 322 : 1430-1434) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• melphalan (M)	0,25 mg/kg/jour	orale	J ₁ – J ₄
• prednisone (P)	100 mg/jour	orale	J ₁ – J ₄

ou

10

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• melphalan (M)	9 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₄
• prednisone (P)	100 mg/jour	orale	J ₁ – J ₄

la cure comportant au moins 12 cycles, à raison de 1 cycle toutes les 4 à 6 semaines.

15

3.5.2 Protocole VAD

d'après B. Barlogie et al. (N. Engl. J. Med. 1984 ; 310 : 1353-1356) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• vincristine (V)	0,4 mg/jour perfusion continue de 24 heures	i.v.	J ₁ – J ₄
• doxorubicine (A)	9 mg/m ² /jour perfusion continue de 24 heures	i.v.	J ₁ – J ₄
• dexaméthasone (D)	40 mg/jour	i.v.	J ₁ – J ₄ , J ₉ – J ₁₂ , J ₁₇ – J ₂₀

5

3.5.3 Protocole MP-interferon α

d'après O. Osterborg et al. (Blood 1993 ; 81 : 1428-1434) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• melphalan (M)	0,25 mg/kg/jour	orale	J ₁ – J ₄
• prednisone (P)	2 mg/kg/jour	orale	J ₁ – J ₄
• interféron-alpha	7 MU/m ² /jour	s.c.	J ₁ – J ₅ , et J ₂₂ – J ₂₆

la cure comportant la répétition indéfinie de ce cycle, à raison de 1 cycle tous les 42 jours.

10

3.5.4 Protocole VCAP ou VBAP

d'après S.E. Salmon et al. (J. Clin. Oncol. 1983 ; 1 : 453-461) :

protocole VCAP :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• vincristine (V)	1 mg/m ² bolus (max : 1,5 mg)	i.v.	J ₁
• doxorubicine (A)	30 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• prednisone (P)	60 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₄
• cyclophosphamide (C)	125 mg/m ²	orale	J ₁ – J ₄

5

protocole VBAP : le cyclophosphamide est remplacé par la carmustine (BCNU), le reste étant identique :

	dose	voie	jours
• carmustine	30 mg/m ² perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁

C. TUMEURS DE L'ENFANT - Oncologie pédiatrique

10

Les isoflavonoïdes peuvent également être incorporés aux protocoles polychimiothérapeutiques de traitement des tumeurs pédiatriques afin d'améliorer l'efficacité antitumorale tout en réduisant la sévérité des effets secondaires grâce à l'action sur le recrutement et la mobilisation des cellules clonogènes et à la possibilité de réduire les doses actives.

1°/ Sarcome d'Ewing / Tumeur neuroectodermale primitive

Les isoflavonoïdes peuvent être introduits dans le protocole VCR-Doxo-CY-Ifos-Mesna-E (E. D. Bergert et al., J. Clin. Oncol. 1990 ; 8 : 1514 – 1524 ; W.H. Meyer et al., J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 1737 – 1742) :

5

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ - J ₅ , J ₈ - J ₁₁ , J ₁₅ - J ₁₈ , J ₂₂ - J ₂₇
• vincristine	2 mg/m ² bolus (dose maximale = 2 mg)	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₄₃
• doxorubicine	30 mg/m ² /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J ₁ - J ₃ , J ₄₃ - J ₄₅
• cyclophosphamide	2,2 g/m ² en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁ , J ₄₃
• ifosfamide	1800 mg/m ² /jour en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₂₂ - J ₂₆ J ₆₃ - J ₆₇
• mesna	360 mg/m ² en perfusion de 15 minutes à raison de 5 doses toutes les 3 heures	i.v.	administré avec cyclophosphamide et ifosfamide
• étoposide	100 mg/m ² en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₂₂ - J ₂₆ J ₆₃ - J ₆₇

la cure comprend 6 à 10 de ces cycles en fonction de la sévérité initiale du sarcome et de l'amplitude de la réponse.

2°/ Leucémie lymphoblastique aigue de l'enfant

10

2.1. Chimiothérapie d'induction (jours J₁ - J₃₀)

Les isoflavonoïdes peuvent être ajoutés aux protocoles recommandés (P.S. Gaynon et al., J. Clin. Oncol., 1993, 11, 2234-2242 ; J. Pullen et al., J. Clin.

Oncol. 1993 ; 11 : 2234 –2242 ; J. Pullen et al., J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 839 –849 ; VJ Land et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 :1939 –1945) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ - J ₅ et J ₂₂ - J ₂₇ et J ₁ , J ₈ , J ₁₅ et J ₂₂
• vincristine	1,5 mg/m ² bolus (dose maximale \cong 2 mg)	i.v	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• L-asparaginase	6000 IU/m ²	i.m.	3 fois/semaine pendant 3 semaines
• prednisone	60 mg/m ² en 3 doses/jour	orale	J ₁ à J ₂₈
• daunorubicine	25 mg/m ² /jour en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ et J ₂₂
• méthotrexate	fonction de l'âge	intrathécale	J ₁₅ , J ₂₈
• cytarabine	fonction de l'âge	intrathécale	J ₁

en fonction du résultat de l'examen de la moëlle osseuse, le passage à la phase de consolidation se fait le jour J₂₈ du protocole de traitement.

5

2.2. Chimiothérapie de consolidation / maintenance

Les isoflavonoïdes peuvent être introduits dans le protocole de maintenance (P.S. Gaynon et al., J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 2234 –2242 ; J. Pullen et al., J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 839 –849 ; V.J. Land et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 :1939 –1945) selon le schéma suivant :

10

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ - J ₅ , J ₁₅ - J ₂₀ et J ₉₄ - J ₉₉ , J ₁₀₁ - J ₁₀₆ J ₁₀₈ - J ₁₁₃ , J ₁₂₂ - J ₁₂₇
• cyclophosphamide	1000 mg/m ² en perfusion de 0,5 heure	i.v	J ₁ , J ₁₅ , J ₁₂₂
• L-asparaginase	6000 U/m ²	i.m.	3 fois/semaine entre J ₉₇ et J ₁₂₂
• cytarabine	75 mg/m ² /jour en perfusion de 15 minutes	i.v./s.c.	une séquence de 4 jours démarrant J ₂ , J ₉ , J ₁₆ J ₂₃ , J ₁₂₃ , J ₁₃₀
• doxorubicine	25 mg/m ² /jour en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₉₄ , J ₁₀₁ , J ₁₀₈
• mercaptopurine	60 mg/m ² /jour	orale	J ₁ -J ₉₃ , J ₁₄₃ à fin de traitement
• méthotrexate	20 mg/m ² /jour	orale	1 fois/semaine entre J ₃₆ et J ₇₂ et entre J ₁₄₃ et la fin du traitement
• prednisone	40 mg/m ² /jour (divisés en 3 doses/jour)	orale	5 jours consécutifs par mois entre J ₁₄₃ et la fin du traitement
• thioguanine	60 mg/m ² /jour	orale	J ₁₂₂ - J ₁₃₅
• vincristine	1,5 mg/m ² bolus (dose maximale = 2 mg)	i.v	J ₉₄ , J ₁₀₁ , J ₁₀₈ , ensuite 1 fois/mois entre J ₁₄₃ et la fin du traitement
• méthotrexate	fonction de l'âge	intra- thécale	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ J ₂₂ , J ₁₂₃ , J ₁₃₀ puis 1 fois/3mois entre J ₁₄₃ et la fin du traitement

3°/ Leucémie myéloïde aigue de l'enfant

Les isoflavonoïdes sont ajoutés aux protocoles d'induction et de consolidation / maintenance selon les schémas suivants :

5 3.1. Chimiothérapie d'induction

D'après Y. Ravindranath et al., J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 572 –580 ; M.E. Nesbit et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 127 – 135 ; RJ Wells et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 2367 – 2377) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ - J ₅ , J ₁₀ - J ₁₃
• cytarabine	selon l'âge	intrathécale	J ₁
• daunorubicine	20 mg/m ² /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J ₁ - J ₄ , J ₁₀ - J ₁₃
• cytarabine	200 mg/m ² /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J ₁ - J ₄ , J ₁₀ - J ₁₃
• thioguanine	100 mg/m ² /jour divisés en 2 doses/jour	orale	J ₁ - J ₄ , J ₁₀ - J ₁₃
• étoposide	100 mg/m ² /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J ₁ - J ₄ , J ₁₀ - J ₁₃
• dexaméthasone	6 mg/m ² divisés en 3 doses/jour	i.v./orale	J ₁ - J ₄ , J ₁₀ - J ₁₃

10 ce cycle étant répété à partir de J₂₈.

3.2. Chimiothérapie de consolidation / maintenance

D'après Y. Ravindranath et al., J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 572 –580 ; M.E. Nesbit et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 127 – 135 ; R.J. Wells et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 2367 – 2377) :

15

	dose	voie	jours
• cytarabine	selon l'âge	intrathécale	J ₁ , J ₂₈ , J ₅₆
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2-50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ - J ₅ , J ₈ - J ₁₃ J ₂₈ - J ₃₃ , J ₅₆ - J ₆₁ J ₈₉ - J ₉₄
• cytarabine	3000 mg/m ² en perfusion de 3 heures toutes les 12 heures	i.v.	J ₁ - J ₂ , et J ₈ - J ₉
• L-asparaginase	6000 IU/m ² 3 heures après la cytarabine	i.m.	J ₂ , J ₉
• vincristine	1,5 mg/m ² bolus (dose maximale = 2 mg)	i.v.	J ₂₈ , J ₅₆
• thioguanine	75 mg/m ² /jour	orale	J ₂₈ - J ₈₄
• cytarabine	25 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₂₈ - J ₃₁ , J ₅₆ - J ₅₉
• cyclophosphamide	75 mg/m ² /jour en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₂₈ - J ₃₁ , J ₅₆ - J ₅₉
• cytarabine	25 mg/m ² /jour bolus	sc/i.v.	J ₈₉ - J ₉₃
• thioguanine	50 mg/m ² /jour	orale	J ₈₉ - J ₉₃
étoposide	100 mg/m ² /jour en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₈₉ , J ₉₂
dexaméthasone	2 mg/m ² /jour	orale	J ₈₉ - J ₉₂
• doxorubicine	30 mg/m ² en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₈₉

dié de Hodgkin de l'enfant

offlavonoïdes peuvent être ajoutés au protocole MOPP-ABVD selon EA

Gehan et al. (Cancer 1990 ; 65 : 1429 – 1437), SP Hunger et al. (J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 2160 – 2166) et MM Hudson et al. (J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 100 – 108) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ et J ₈ – J ₁₂
• mechloréthamine (M)	6 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₈
• vincristine (O)	1,5 mg/m ² bolus (maximum 2 mg)	i.v.	J ₁ , J ₈
• procarbazine (P)	100 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₁₄
• prednisone (P)	40 mg/m ² /jour (divisés en 3 doses/j)	orale	J ₁ – J ₁₄
• doxorubicine (A)	25 mg/m ² /jour en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₂₉ , J ₄₃
• bléomycine (B)	10 U/m ² en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₂₉ , J ₄₃
• vinblastine (V)	6 mg/m ² bolus (maximum 2 mg)	i.v.	J ₂₉ , J ₄₃
• dacarbazine (D)	375 mg/m ² en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₂₉ , J ₄₃

5 Ce cycle doit être répété 6 fois à raison de 1 cycle toutes les 8 semaines, la cure comportant 6 cycles.

Si une transplantation de moëlle osseuse autologue (autogreffe) est prescrite, le protocole CVB décrit par R. Chopra et al. (Blood 1993 ; 81 : 1137 – 1145), C. Wheeler et al. (J. Clin. Oncol. 1990 ; 8 : 648 – 656) et RJ Jones et al (J. Clin Oncol 1990, 8, 527-537) pourra être mis en œuvre selon le schéma suivant (l'allogreffe ayant lieu le jour J₀) :

10

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J-7, J-1
• cyclophosphamide	1800 mg/m ² /jour en 2 perfusions de 1 heure	i.v.	J-7, J-6 J-5, J-4
• carmustine (BCNU)	112 mg/m ² /jour en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J-7, J-6 J-5, J-4
• étoposide	500 mg/m ² /jour en 2 perfusions de 1 heure	i.v.	J-7, J-6 J-5, J-4

5°/ Lymphome lymphoblastique de l'enfant

- 5 Les isoflavonoïdes pourront également être associés aux protocoles de chimiothérapie d'induction (A.T. Meadows et al., J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 92 – 99 – C. Patte et al., Med. Ped. Oncol. 1992 ; 20 : 105 – 113 et A. Reiter et al., J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 359 – 372) et de chimiothérapie de maintenance :

5.1 Chimiothérapie d'induction

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₁₇ – J ₂₂ , J ₂₄ – J ₂₉
• cyclophosphamide	1200 mg/m ² en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁
• cytarabine	selon l'âge	intra- thécale	J ₁
• vincristine	1,5 mg/m ² bolus (maximum 2 mg)	i.v.	J ₃ , J ₁₀ , J ₁₇ , J ₂₄
• prednisone	60 mg/m ² /jour divisés en 3 doses/jour	orale	J ₃ – J ₂₈
• daunorubicin	60 mg/m ² en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₁₇
• L-asparaginase	6000 U/m ² /jour en perfusion de 15 minutes	im	J ₁₇ – J ₃₅ 3 fois/semaine
• méthotrexate	selon l'âge	intra- thécale	J ₁₇ , J ₃₁

5

5.2 Chimiothérapie de maintenance :

selon le schéma suivant :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₁₅ – J ₂₀ , J ₂₉ – J ₃₄
• cyclophosphamide	1000 mg/m ² en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁
• vincristine	1,5 mg/m ² bolus (maximum 2 mg)	orale	J ₁ , J ₅ , (des cycles 2 à 10)
• méthotrexate	300 mg/m ² /jour (60% en perfusion de 15 minutes et 40% en perfusion de 4 heures)	i.v.	J ₁₅
• leucovorin	10 mg/m ² /toutes les 4 h	orale	J ₁₆
• daunorubicine	30 mg/m ² en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₂₉
• methotrexate	selon l'âge	intra- thécale	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ (cycle 1), puis 1 fois/mois (cycles 2 à 10)

la cure comportant 10 cycles

6°/ Neuroblastome pédiatrique

5

Le protocole de polychimiothérapie recommandé Doxo-E-Cy-Pt est adapté de R.P. Castleberry et al. (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 1299 – 1304), A. Garaventa et al. (J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 1770 – 1779) et D.C. West et al. (J. Clin. Oncol. 1992 ; 11 : 84 – 90) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₂₈ – J ₃₅ , J ₅₈ – J ₆₅
• doxorubicine	25 mg/m ² /jour en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₂ , J ₃₀ , J ₅₈
• étoposide	100 mg/m ² en perfusion de 1 heure	orale/ nasogas- trique	J ₂ , J ₅ , J ₃₀ , J ₃₃ , J ₅₈ , J ₆₁
• cyclophosphamide	1000 mg/m ² en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₃ , J ₄ , J ₃₁ , J ₃₂ , J ₅₉ , J ₆₀
• cisplatine	60 mg/m ² en perfusion de 6 heures	i.v.	J ₁ , J ₂₈ , J ₅₈

L'évaluation de la réponse thérapeutique est faite après 9 semaines afin de décider de l'attitude : résection chirurgicale, radiothérapie ou nouvelle chimiothérapie.

5

7°/ Ostéosarcome pédiatrique

Les isoflavonoïdes peuvent être ajoutés au protocole Doxo-Pt-Mtx-Lcv tel qu'il est décrit par M. Hudson et al. (J. Clin. Oncol. 1990 ; 8 : 1988 – 1997), PA Meyers (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 5 – 15), et V.H.C. Bramwell et al. (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 1579-1591) :

10

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₂₁ – J ₂₈ , J ₂₈ – J ₃₃
• doxorubicine	25 mg/m ² /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J ₁ – J ₃
• cisplatine	120 mg/m ² en perfusion de 6 heures	i.v.	J ₁
• methotrexate	12 mg/m ² /jour en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₂₁ , J ₂₈
• leucovorin	100 mg/m ² toutes les 6 heures	orale	J ₂₂ , J ₂₉

8°/ Rhabdomyosarcome de l'enfant

5 Le protocole Vcr-Dact-CY-Mesna (H. Maurer et al., Cancer 1993 ; 71 : 1904 – 1922 et LR Mandell et al., Oncology 1993 ; 7 : 71 – 83) peut inclure la perfusion i.v. des isoflavonoïdes selon le schéma suivant :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ , J ₂₂ – J ₂₇ , J ₄₃ – J ₄₇
• vincristine	1,5 mg/m ² /jour (bolus maximum 2 mg)	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂ , J ₂₉ , J ₃₆ , J ₄₃ , J ₅₀ , J ₅₇
• dactinomycin	0,015 mg/kg bolus (dose journalière max : 0,5 mg)	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₂₂ – J ₂₇ , J ₄₃ – J ₄₇
• cyclophosphamide	2,2 g/m ² en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ , J ₂₂ , J ₄₃
• mesna	360 mg/m ² en perfusion de 1 heure toutes les 3 heures pour 5 doses	i.v.	J ₁ , J ₂₂ , J ₄₃

A la fin de la 9^{ème} semaine de traitement, l'efficacité doit être évaluée pour

décider des suites (chirurgie, radiothérapie, poursuite de la chimiothérapie).

9° Tumeur de Wilms chez l'enfant

5 Dans le protocole Vcr – Dact tel qu'il est décrit par GJ D'Angio et al. (Cancer, 1989 ; 64 : 349 – 360) et DM Green et al. (J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 91 – 95) :

	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ puis chaque semaine
• vincristine	2 mg/m ² bolus (dose max : 2 mg)	i.v.	J ₇ puis chaque semaine
• dactinomycine	0,045 mg/kg bolus (P ≤ 30 kg) 1,35 mg/m ² (P > 30 kg) (dose max : 3 mg)	i.v.	J ₁ , puis toutes les 3 semaines

Ce protocole étant démarré après la résection chirurgicale.

10 En cas de transplantation de moëlle osseuse autologue (auto-greffe) selon A. Garaventar et al. (Med. Pédiatr. Oncol. 1994 ; 22 : 11 – 14), le protocole E-Thio-Cy pourra être modifié comme suit

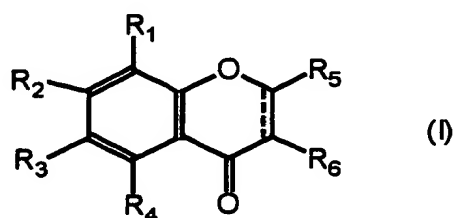
	dose	voie	jours
• isoflavonoïde	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₈ – J ₁
• étoposide	1800 mg/m ² (perfusion de 24 heures)	i.v.	J ₈
• thiotepa	300 mg/m ² /jour en perfusion de 2 heures	i.v.	J ₇ , J ₆ , J ₅
• cyclophosphamide	50 mg/kg/jour en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₄ , J ₃ , J ₂ , J ₁

la transplantation de moëlle osseuse ayant lieu à J₀.

REVENDICATIONS

1. Composition ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes dans les tumeurs et qui comprend une quantité thérapeutiquement efficace d'un isoflavonoïde ou d'un analogue de type chromone.

5 2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle l'isoflavonoïde est choisi parmi les composés de formule :

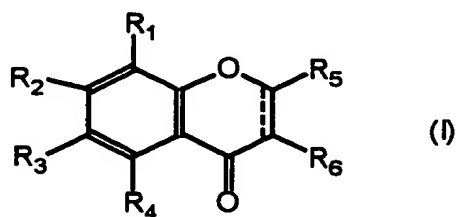


formule dans laquelle :

- R₁, R₂, R₃ et R₄ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCOR₇, R₇ étant un groupe alkyle en C₁-C₄, au moins l'un des substituants R₁, R₂, R₃ ou R₄ étant autre que H, et R₂ et R₃ pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,
- R₅ est choisi parmi H, OH, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe O-glycosyle et un groupe cyclohexyle,
- 15 - R₆ est choisi parmi un groupe cyclohexyle, un groupe phényle et un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH et un groupe alkoxy en C₁-C₄,
- et désigne soit une double liaison, soit une simple liaison.

3. Utilisation d'un isoflavonoïde ou d'un analogue de type chromone pour la fabrication d'un médicament destiné à interférer avec la génération de cellules clonogènes dans les tumeurs lors d'un traitement de ces tumeurs par au moins un agent cytotoxique.

4. Utilisation d'un composé choisi parmi les composés de formule :



formule dans laquelle :

- 25 - R₁, R₂, R₃ et R₄ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCOR₇, R₇ étant un groupe alkyle en C₁-C₄, au moins l'un

des substituants R_1 , R_2 , R_3 ou R_4 étant autre que H, et R_2 et R_3 pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

- R_5 est choisi parmi H, OH et un groupe alkoxy en C_1 - C_4 , un groupe O-glycosyle et un groupe cyclohexyle,

5 - R_6 est choisi parmi un groupe cyclohexyle, un groupe phényle et un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH et un groupe alkoxy en C_1 - C_4 ,

- et désigne soit une double liaison, soit une simple liaison,

pour la fabrication d'un médicament destiné à interférer avec la génération de cellules clonogènes dans les tumeurs lors d'un traitement de ces tumeurs par au moins un

10 agent cytotoxique.

